EINWIRKUNG VON ANILIN UND p-TOLUIDIN AUF ω-BROMPROPYLMETHYLKETON.

SYNTHESE VON N-PHENYLIERTEN PYRROLIN- UND PYRROLIDINDERIVATEN.

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH ALEXANDERS-UNIVERSITÄT ERLANGEN

VORGELEGT

VON

JOSEPH MARKWALDER
AUS BADEN IN DER SCHWEIZ.

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 6. MÄRZ 1907.

LEIPZIG,
JOHANN AMBROSIUS BARTH.
1907.

40

Von der hohen philosophischen Fakultät Erlangen approbierte Dissertation.

Dekan: Herr Prof. Dr. Lenk.
Referent: Herr Prof. Dr. O. Fischer.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Einwirkung von Anilin und p-Toluidin auf ω-Brompropylmethylketon.

Synthese von N-phenylierten Pyrrolin- und Pyrrolidinderivaten;

von

Joseph Markwalder.

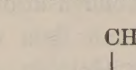
(Mitteilung aus dem organisch-chemischen Laboratorium der technischen Hochschule in München. Vorstand: Prof. Dr. A. Lipp.)

I. Zur Einleitung.

Die Chemie des Pyrrols[1]) beginnt im Jahre 1834 mit der Entdeckung eines Stoffes von basischen Eigenschaften im Steinkohlenteer durch Runge[2]), der seinem „Findling" in der Erkenntnis seiner typischen Eigenheit, „einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenholzspahn dunkel purpurrot zu färben", den Namen Pyrrol — Rotöl — gab. Aus Tieröl gewann Anderson[55]) im Jahre 1856 erstmals das Pyrrol in chemischer Reinheit und faßte dessen empirische Zusammensetzung in die Formel C_4H_5N. Das Vorkommen dieser Verbindung in den Destillationsprodukten der Steinkohle machte eine — freilich erst später — von Williams[3]) entdeckte Synthese verständlich, dem die Darstellung von Pyrrol beim Durchleiten eines Gemisches von Ammoniak und Acetylen durch schwach glühende Röhren gelang.

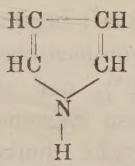
$$(NH_3 + 2CH{\equiv}CH \longrightarrow C_4H_5N + H_2.$$

Hugo Schiff[4]) versuchte die Struktur des Pyrrols durch die Annahme eines Tetrolamins, $C_4H_3.N.H_2$,



zu deuten, und ein Gleiches behauptete nachher Limpricht[5]), obwohl bereits das Jahr zuvor die in derselben Zeitschrift

veröffentlichten Untersuchungen von Wichelhaus[6]) eine ähnliche Auffassung bestimmt als unhaltbar erwiesen hatten. Die Entscheidung über die Konstitution der Verbindung brachte A. v. Baeyer, der auch auf diesem Gebiet als einer der Pioniere jener großen Zeit erschien, der wir die Grundlegung unserer heutigen Konstitutionserkenntnisse danken. Seine Arbeiten über den Indigofarbstoff führten v. Baeyer zum Indol und mit einem Scharfsinn, der sich auffallend erweist zu einer Zeit, die erst noch ein recht spärliches, einschlägiges Tatsachenmaterial besaß, erkannte er, entgegen der Anschauung Kékulés[7]), die intimen Beziehungen des Indols zum Pyrrol: „also daß das Indol aus Benzol und Pyrrol zusammengesetzt wäre, gerade wie das Naphtalin aus zwei Benzolringen."[8]) v. Baeyers Formulierung des Pyrrols als eines heterocyclischen Fünfringes mit sekundär gebundenem Stickstoffatom in der Weise



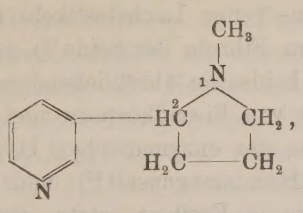
fand damals ihre wesentliche Begründung in dem von v. Baeyers Schüler Lubavin[9]) ermittelten Verhalten der Base gegenüber Kalium, das als Substituens des Stickstoffwasserstoffatomes auftrat. Bestätigt wurde diese Ansicht durch die von Bell[10]) und Bernthsen[11]) beobachtete Bildung des Pyrrols bei Reduktion des Bernsteinsäureimids; einen unmittelbar experimentellen Beweis aber des von v. Baeyer vertretenen nahen Zusammenhangs zwischen Indol und Pyrrol brachten die Versuche Dennstedts[12]), dem zunächst die verhältnismäßig glatte Umwandlung von Alkylpyrrolen in Dialkylindole und später[13]) die direkte Überführung des Pyrrols in Indol gelang durch Erhitzen von Tripyrrol[14]), eines bei Einwirkung von Salzsäure auf Pyrrol leicht entstehenden Kondensationsproduktes. Über den analogen Bau der Pyrrole mit dem der Hauptvertreter der heterocyclisch-fünfgliederigen Gebilde, der Furfuran- und der durch Victor Meyer bekannt gewordenen Thiophenabkömmlinge belehrten die Arbeiten von Knorr[15]) und Paal.[16])

Ein würdiges Verdienst gebührt hauptsächlich dem italienischen Chemiker Ciamician, der die Chemie des Pyrrols[17]) und seiner hydrierten Zugehörigen, des Pyrrolins[18]) und des Pyrrolidins[19]) in einer reichen Zahl von Studien erschließen half.

Die chemische Eigenart und damit eine allgemeine Charakteristik, namentlich der hydrierten Pyrrole[20]), ergibt sich aus ihrer Ähnlichkeit mit den homologen Verbindungen der Piperidinreihe, über die zahlreiche Arbeiten von E. Fischer, Harries, Heintz, A. Lipp, Merling u. a. orientierten. Die Ähnlichkeit im Verhalten dieser Homologen erschien schon den Entdeckern[21]) des Pyrrolidins so täuschend, daß sie auf Grund ihrer Befunde den Begriff einer Kern- oder besser Ringhomologie entwickelten, der auch durch spätere Untersuchungen seine Giltigkeit im wesentlichen behielt. Endlich fand Merling[22]) einen Weg, der ihm den Übergang von Piperidinen in Tetrahydropyrrole zeigte.

Das allgemeine Interesse aber, und ihre volle Bedeutung gewannen Pyrrol und vor allem dessen vierfach hydrierte Derivate durch die Ergebnisse der Forschung auf dem Gebiete der Alkaloïdchemie und durch die vermehrte Kenntnis der das Eiweißmolekül komponierenden Stoffe, deren quantitatives und allgemein chemisches Studium erst durch Einführung von Emil Fischers Methode möglich wurde. (Man vergl. z. B. E. Fischers Kritik der Schützenbergerschen Arbeiten, Ztschr. f. physiol. Ch. 33, 415).

In konsequenter theoretischer Verwertung eigener und der mannigfachen Arbeitsresultate früherer Autoren gelangte Pinner[23]) zur Formulierung des Nikotins als 1-Methyl-2,β-Pyridylpyrrolidin,



ohne daß es ihm glückte, den vollen Beweis dafür zu erbringen. Aber die schöne, vollständige Synthese dieses — als äpfel- und zitronensaures Salz in Samen und Blättern der Tabak-

pflanzen angereicherten Alkaloides durch A. Pictet[24]) und Rotschy hat Pinners Vermutung Recht gegeben.

Dem Nikotin gesellten sich bald als weitere Vertreter dieser Grundform natürlicher Alkaloide Hygrin und Kuskhygrin, zwei Amidoketone, die Liebermann[25]) aus Truxillo und Kuskoblättern der südamerikanischen Coca isolierte und für deren bei Einwirkung von Chromsäure erhaltenes Oxydationsprodukt — die Hygrinsäure — er die Konstitution einer N-Methyl-Pyrrolidinmonocarbonsäure scharf bewies. In bestimmter Weise fixierte die Malonestersynthese Willstätters[26]) die Verbindung als N-Methyl-α-Pyrrolidincarbonsäure. Gleichzeitig stellte derselbe Forscher die am Stickstoff nicht substituierte Säure dar, deren Phenylhydantoin bald darauf E. Fischer[27]) beschrieb, zugleich mit einer neuen Synthese, die — wie bei Willstätter[26]) — Versuche zur Darstellung des Ornithins geliefert hatten. Mit in die erste Reihe physiologisch wichtigster Stoffe wurde α-Pyrrolidincarbonsäure aber durch die rasch folgenden weiteren Versuchsergebnisse E. Fischers gerückt, die diese Verbindung — zum Teil in optisch-aktiver Form — zum ersten Mal unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Caseins[28]) erscheinen ließen. Die größte Wahrscheinlichkeit, ein primäres Abbauprodukt[29]) des Eiweißmoleküls zu sein und die weitere Eigentümlichkeit der Säure zum Unterschied von allen bisher aus Eiweiß durch Hydrolyse gewonnenen Amidosäuren einen stickstoffhaltigen Ring zu besitzen, veranlaßte E. Fischer zu einer umfassenden Prüfung der Proteinstoffe, und die in dessen Laboratorium hauptsächlich unter Abderhaldens[30]) Führung vorgenommenen Versuche ließen „Prolin“[31]) nie vermissen, nachdem es auch im Salmin, dem aus reifen Lachstestikeln isolierten Protamin Kossels[32]) und im Fibroin der Seide[33]) gefunden war, die in gewissem Sinn die beidseitig abschließenden Glieder einer kontinuierlichen Reihe von Eiweißkörpern sind.

Die Ergebnisse der enzymatischen Hydrolyse des Pferdehämoglobins mit Hundemagensaft[34]) und Pepsinsalzsäure[35]), die ebenfalls Prolin in Freiheit setzte, weisen auf die schon früher erfolgten Studien über die Chemie des Blutfarbstoffs. Schon Hoppe-Seyler[36]) war es gelungen, durch trockene Destillation von Hämatin Pyrrol — in beträchtlicher Menge

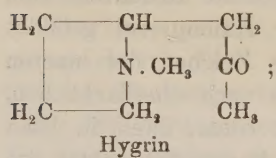
— darzustellen. Und bevor Schunk und Marchlewski[37]) die bedeutende Entdeckung der Verwandtschaft zwischen dem Hämoporphyrin des Blutfarbstoffs und dem Phylloporphyrin des Chlorophylls machten, war durch die Arbeiten von M. Nencki[38]) und seinen Mitarbeitern und später von W. Küster[39]) bekannt, daß das Hämoglobin und seine gefärbten Derivate — z. B. die Pigmente des Gallenfarbstoffs — Abkömmlinge des Hämopyrrols sind, das dann ebenfalls als Muttersubstanz[40]) des Chlorophylls nachgewiesen wurde. Der Zusammensetzung dieses wichtigen Grundstoffes schien ein Methyl-Propylpyrrol zu entsprechen, doch fordern die neuesten Befunde W. Küsters[41]) weitere Untersuchungen über dessen Natur. Für die medizinische Pathologie gewann Hämopyrrol Interesse durch die Erkenntnis[42]), daß es in- und außerhalb des Organismus durch Oxydation mit Leichtigkeit in das hämatogene bezw. hepatogene rote Urobilin[43]) verwandelt wird und als solches in Harn übergeht (Urobilinurie). Bemerkenswert ist die Wahrscheinlichkeit, daß als niederste Reduktionsstufe des Hämoglobins auch im Tierkörper Hämopyrrol gebildet wird und als äußerlich wahrnehmbares Zeichen der inneren Zersetzung des Blutfarbstoffs erscheinen nach oberflächlichen, geringfügigen Blutextravasaten die erst roten, dann in Blau und Grün spielenden Hautflecke. Der Farbstoffcharakter des Hämoglobins findet eine Stütze in der bekannten Neigung des Pyrrols zur Farbstoffbildung mit 1—2 Diketonen[44]) und nach den interessanten Untersuchungen von O. Fischer[45]) und Hepp mit Diazoverbindungen.

Die Bedeutung der Liebermann'schen Hygrine erschöpft sich aber keineswegs in den Beziehungen ihres Oxydationsproduktes — der Hygrinsäure — zu „Prolin", dem integren Bestandteil des Eiweißmoleküls; sie erweitert sich vielmehr durch ihre Konstatierung als Nebenalkaloide des Cocains. Nach zahlreichen Untersuchungen von Einhorn, Ladenburg, Liebermann, Merling u. a. vermochte in glänzender Beweisführung R. Willstätter einen völligen Umsturz der herrschenden Anschauungen zu erzwingen, indem es ihm gelang, die ihrer praktischen Bedeutung wegen unschätzbaren Alkaloide der Coca und der Solanaceen: die Cocaine, das mydratisch wirkende Atropin, Hyoscyamin, Belladonnin und gewisse ihrer

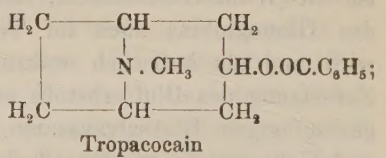
Abbauprodukte als Tropanverbindungen einem System einzuordnen, das die Kombination eines Pyrrolidin- mit einem Piperidinkern zu einem peripher von sieben Kohlenstoffatomen begrenzten Ring darstellt. Der Zusammenhang zwischen Cocain und Atropin, dessen empirische Zusammensetzung schon von Liebig[46]) formulierte, war bereits von Einhorn[47]) nachgewiesen worden; auf einem experimentell durchwegs gangbaren Wege und in theoretisch aufgeklärter Weise aber hat erst Willstätter[48]) die vollständige Überführung von Cocain in Atropin vollzogen und die einzelnen Stationen dieses Überganges sind durch folgende Verbindungen markiert:

Cocain —➤ Ekgonin —➤ Tropinon —➤ Tropin —➤ Atropin.

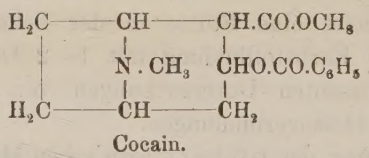
Die Betrachtung der Nebenalkaloide des Cocains schien Willstätter[49]) den Weg zu weisen, den die Synthese des Cocains in der Pflanze nimmt. Hygrin, Tropacocain und Cocain treten nebeneinander auf und durch die Formeln dieser Basen können 3 Phasen der Phythosynthese gekennzeichnet sein:



Hygrin



Tropacocain



Cocain.

Dem Studium dieser Alkaloide im Hinblick auf ihre physiologische Wirksamkeit — besonders der Erforschung des Anästhesie erzeugenden Prinzips im Cocainmolekül — galt früh ein reges Interesse[50]) und die Aufschlüsse, die Willstätters fundamentale Arbeiten über die Konstitution dieser Stoffe brachten, gaben Anlaß zur pharmakologischen Prüfung der Pyrrolidinverbindungen in der Annahme, daß dem charakteristischen Ring eine ebensolche physiologische Grundwirkung entsprechen würde. Die wegen Mangel an Material wenig umfangreichen Versuche von Tunicliffe[51]) und Rosenheim konstatierten als typische Wirkung des heterocyklisch-N-haltigen

5-Ringes den lähmenden Einfluß auf den peripheren, herzhemmenden Mechanismus. Sie bestätigten ferner die erst von Kendrik und Dewar, dann später in Deutschland von Koenigs ausgesprochene Regel, nach der die pharmakologische Wirksamkeit eines Stoffes proportional der Einführung von Wasserstoff sich steigern läßt. Während Pyrrol — entsprechend der Theorie O. Löw's[56]) im „natürlichen System der Giftwirkung" — fast nur giftig ist, sind seine hydrierten Derivate, also besonders Pyrrolidine — kräftig wirksam und die spezifische Wirkung des Nikotins z. B. ist eine bestimmte Funktion des Pyrrolidins. Es ist möglich[52]), daß die Vertreter dieser Reihe — Pyrrolidine und entsprechend auch Piperidine durch Verminderung ihrer Giftigkeit schätzbare Arzneimittel im Sinn blutdrucksteigernder, tonisierender Stoffe wie gefäßkontrahierender, blutstillender Substanzen im Sinn des Mutterkorns und der Hydrastis zu liefern vermögen. Bis heute finden keine Derivate hydrierter Pyrrole medikamentöse Verwendung; Nikotin z. B. ist bei seiner ungewöhnlichen Bedeutung als Genußmittel kaum in medizinischem Gebrauch und dann nur äußerlich, z. B. als Salicylat gegen Krätze. — In diesem Zusammenhang sei noch von einem substituierten Pyrrol die Rede, vom Tetrajodpyrrol[53]), das einst als erster Ersatz für Jodoform unter dem Namen „Jodol" auf den Markt geworfen wurde, sich aber nicht zu halten vermochte und dies — wie Fränkel[54]), den chemisch-kritischen Sinn der Ärzte belächelnd, meint — „trotz seiner gelben Farbe."

Literatur.

[1]) Ciamician: Il pirrolo ed i suvi derivati. Roma 1888, und J. Schmidt: D. Ch. des Pyrrols u. seiner Derivate. Stuttgart, Enke, 1904. — [2]) Pogg. Ann. II. Reihe, I. Bd. 65. — [3]) Chem. News **51**, 15. — [4]) Ann. Chem., Suppl. **6**, 24. — [5]) Ber. **2**, 211. — [6]) Das. **1**, 267. — [7]) Das. **2**, 749. — [8]) Das. **3**, 514. — [9]) Das. **2**, 99. — [10]) Das. **13**, 877. — [11]) Das. **13**, 1049. — [12]) Das. **21**, 3429; **22**, 1924; **24**, 2562. — [13]) Das. **27**, 476. — [14]) Das. **21**, 1478. — [15]) Das. **17**, 2864; **18**, 300 u. 1558; **19**, 46; **35**, 3801 u. Habilit.-Schr., Erlangen 1885. — [16]) Das. **18**, 368 u. 2254; Habilit.-Schr., Würzburg 1890. — [17]) Das. **13**, 65; **16**, 1536; **17**, 178. — [18]) Das. **34**, 3954. — [19]) Das. **18**, 2079. — [20]) Ann. Chem.

322, 89. — [21]) Ber. 18, 2079. — [22]) Ann. Chem. 264, 310 u. 278, 9. — [23]) Ber. 26, 292. — [24]) Das. 37, 1225. — [25]) Das. 22, 675; 24, 707; 28, 578; 29, 2050; 30, 1113. — [26]) Das. 33, 1160 u. Ann. Chem. 326, 91. — [27]) Ber. 34, 454. — [28]) Zeitschr. physiol. Ch. 33, 151. — [29]) Das. 33, 170. — [30]) Das. vgl. von Bd. 33 ab. — [31]) Ber. 37, 2842. — [32]) Zeitschr. physiol. Ch. 40, 311 u. 41, 55. — [33]) Das. 39, 81. — [34]) Das. 38, 567. — [35]) Das. 39, 87. — [36]) Medic.-chem. Untersuch. 534. — [37]) Ann. Chem. 290, 306. — [38]) Mon.-Heft 9, 115. — [39]) Zeitschr. physiol. Ch. 28, 1; Ann. Ch. 315, 174; Ber. 32, 677; 35, 2923 u. 37, 2470. — [40]) Ann. Chem. 288, 209; Ber. 34, 997 u. 34, 1687: Dies. Journ. [2] 66, 161. — [41]) Vortrag 73. Versamml. d. Ärzte u. Naturf., Stuttgart 1906. — [42]) Ber. 34, 1004. — [43]) Ann. Chem. 163, 77; Malys Jahresber. 5, 282. — [44]) Ber. 16, 2974 u. 17, 1034; 17, 142; 19, 106. — [45]) Das. 19, 2251, vergl. auch Chem. Centralbl. 1901, I, 1323. — [46]) Ann. Chem. 6, 66. — [47]) Ber. 23, 1338. — [48]) Das. 33, 1171. — [49]) Das. 33, 1161. — [50]) The pharm. Journ. a. trans., vol. III, XVI; Berl. klin. Wochenschr. 1887, 107; Deutsche med. Wochenschr. 1890, 32; Therap. Monatsh. II, 1888, 510; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1891, 301; Ber. 1884, 1870. — [51]) Centralblatt f. Physiol. XVI, 92. — [52]) S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese, Springer, Berlin 1902. — [53]) Ber. 15, 2582; 18, 1766; D.R.P.; Ber. 19, Ref. 827 u. 20, Ref. 220. — [54]) Vergl. [52]). — [55]) Trans. of roy. soc. of Edinburgh, Vol. XXI, part IV, 571; Jahresber. Chem. 1887, 400; Ann. Chem. 105, 355; vergl. auch Ber. 13, 71. — [56]) Oskar Loew: Natürl. System der Giftwirkung, München 1893.

II. Theoretischer Teil.

Nach A. Lipp[1]) wirkt das Bromid des normalen Acetobutylalkohols leicht auf Ammoniak und primäre aliphatische Amine, sowie auf Anilin, wobei Tetrahydropyridine entstehen, die durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure in Piperidinderivate übergeführt werden können. Ein auffallendes Verhalten zeigte das am Stickstoff phenylierte Tetrahydropicolin.

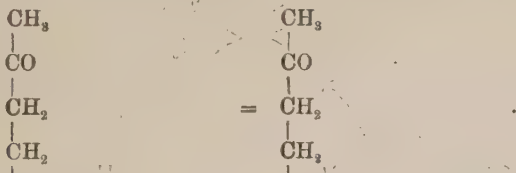
Es war nun von besonderem Interesse, das Verhalten primärer aromatischer Amine zu dem Bromür des normalen Acetopropylalkohols genauer kennen zu lernen. Schon Lipp[2]), dem die Synthese dieses Alkohols gelungen, gibt an, daß dessen Bromür mit Alkohol behandelt ein Pyrrolderivat liefere und daß es sich zu Aminen überhaupt ähnlich verhalte wie das

[1]) Ber. 25, 2190; Ann. Chem. 289, 173.
[2]) Ber. 19, 2843.

Brombutylmethylketon[1]). Hielscher[2]) hat daraufhin, trotz der von Lipp in Aussicht gestellten Versuche, in Ladenburgs Laboratorium die Einwirkung von Ammoniak und Methylamin auf das Bromür des Acetopropylalkohols studiert und konstatierte die Bildung von zweifach hydrierten Pyrrolderivaten. Man durfte daher erwarten, daß auch aromatische primäre Amine in ähnlicher Weise auf Brompropylmethylketon einwirken würden, wie die aliphatischen. Außerdem sollte aber auch geprüft werden, ob sich die am Stickstoff phenylierten Dihydropyrrole analog verhalten wie das am Stickstoff phenylierte Tetrahydropyridin. Das lebhafte Interesse endlich, das die Chemie der am α-Kohlenstoff substituierten Pyrrolidine durch ihre von Willstätter[3]) aufgedeckten Beziehungen zu den Hygrinen Liebermanns[4]) und zu den Alkaloiden der Tropinreihe allgemein gewann, ganz besonders aber die hervorragende Bedeutung, die der α-Pyrrolidincarbonsäure aus den Forschungsergebnissen E. Fischers[5]) erwuchs, der „Prolin" als höchst wahrscheinlich primäres Spaltungsprodukt der Proteinstoffe entdeckt hatte, lockte zum Versuch, durch entsprechende Behandlung das synthetische N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin in die N-phenylierte α-Pyrrolidincarbonsäure überzuführen.

Die von mir bei dieser Untersuchung erhaltenen Resultate mögen im Voraus zunächst allgemein skizziert sein.

Das Amidoketon, das durch Einwirkung von Anilin auf ω-Brompropylmethylketon entstehen sollte, würde ein γ-Amidoketon und der Reaktionsverlauf durch folgende Gleichung ausgedrückt sein:

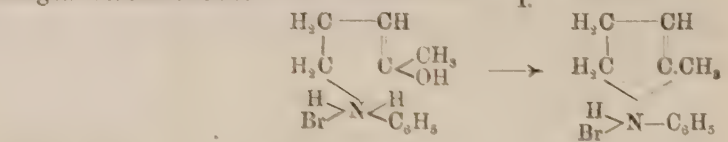


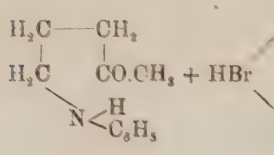
[1]) Ber. 25, 2192; Ann. Chem. 289, 178.
[2]) Ber. 31, 277.
[3]) Ber. 33, 1161; Ann. Chem. 326, 91.
[4]) Ber. 22, 675.
[5]) Zeitschr. physiol. Chem. 33, 412.

Die Reaktionsfähigkeit von Anilin auf das Bromür äußerte sich völlig schon bei gewöhnlicher Temperatur. Statt des erwarteten γ-Amidoketons entstand aber das bromwasserstoffsaure Salz einer Base, die um ein Molekül Wasser ärmer war, als das entsprechende Keton. Und die weitere Untersuchung zeigte, daß die Bereitung von Salzen des Ketons nicht möglich ist. Ebenso mißlang aber auch jeder Versuch, die entstandene Base aus ihren Salzen in Freiheit zu setzen: durch Neutralisation der salzbildenden Bromwasserstoffsäure wurde das Keton regeneriert. Es offenbarte sich hier das auch anderwärts, z. B. bei den gynäkologisch als Blutstillungsmittel verwendeten Aldehyden Hydrastinin und Cotarnin[1] — dem Stypticin des Handels — beobachtete, interessante Phänomen der Ringschließung durch Austritt der Bestandteile des Wassers unter dem Einfluß saurer Medien und umgekehrt wieder der Sprengung des Ringes bei Einwirkung von Alkali durch Anlagerung von Wasser, wobei die primär entstehende ungesättigte Hydroxylverbindung nach Erlenmeyers Regel eine Umlagerung in das existenzfähigere Keton erfährt.

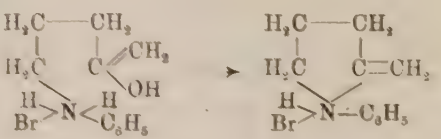
Die Abspaltung der Elemente des Wassers kann durch eine intramolekulare Atomverschiebung in der Weise geschehen, daß der Sauerstoff des Carbonyls mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Methylen- oder Methylgruppe sich vereint und das gebildete Hydroxyl dann weiter mit dem noch freien Amidowasserstoff als Wasser austritt, wie es folgende Gleichungen versinnbilden:

I.



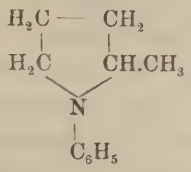


II.



[1] Ann. Chem. 249, 156 u. das. 271, 311.

Das später erkannte Verhalten der Base, besonders ihre durch Reduktion in saurer Lösung mittels Zinn und Salzsäure leicht vollziehbare Überführung in das unzweideutig charakterisierte Pyrrolidinderivat



weist darauf hin, daß der Prozeß in einer Richtung stattfindet, die in der zum vorneherein wahrscheinlicheren Formel (I) zum Ausdruck kommt.

Merkwürdig gegenüber der mühelos verlaufenden, immerhin nicht unbeträchtlichen Veränderung im Bau des Moleküls von Phenylamidopropylmethylketon bei Einwirkung von Säuren ist der Umstand, daß durch Erhitzen des Ketons wohl Abspaltung von Wasser, nicht aber Bildung von N-Phenyl-α-Methylpyrrolin erzielt werden kann, vielmehr ein weitergehender Zerfall des Moleküls eintritt.

Die von mir dargestellte, am Stickstoff phenylierte Base zeigt ganz analog dem von Lipp beschriebenen N-Phenyltetrahydropicolin die Eigentümlichkeit des Verhaltens, nur in Form ihrer Salze beständig zu sein, um bei Versuchen, sie daraus frei zu gewinnen, in Phenylamidopropylmethylketon überzugehen. Man war geneigt, in dem eben erwähnten auffallenden Verhalten vornehmlich die Äußerung der negativen Wirksamkeit des am Stickstoff befindlichen Phenylrestes zu erkennen; die neueren Untersuchungen von Lipp und Widnmann[1]) haben aber dargetan, daß diese Eigentümlichkeit in erster Linie bedingt ist durch die Konstitution dieser Basen, ganz besonders durch die Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen, deren eines dem Stickstoff benachbart und zugleich noch mit einem Alkyl — CH_3 — verbunden ist. Dadurch ist die Möglichkeit zur Bildung eines Ketons gegeben und die Betrachtung der oben angeführten Formel I (in umgekehrter Reihenfolge) soll dies illustrieren. Ohne Zweifel wird auch

[1]) Ber. 38, 2276 u. das. 38, 2471.

das Radikal, das mit dem Stickstoff verbunden ist, bei diesen Reaktionen einen bestimmten Einfluß ausüben, aber es wird nicht ausschließlich maßgebend für ihren Verlauf sein. Während N-Phenyl-α-methylpyrrolin als solches überhaupt nicht hergestellt werden konnte, sondern nur das zugehörige Keton, waren α-Methylpyrrolin und N-Methyl-α-methylpyrrolin[1]) leicht zu gewinnen, doch sind die davon sich ableitenden Ketone nicht isoliert worden. Es verhalten sich also diese Verbindungen entsprechend der Verschiedenheit der Stickstoffsubstituenten wesentlich anders. Doch wird wohl auch für die nicht durch aromatische Reste am N-substituierten Pyrroline die von Lipp und Widnmann für Tetrahydropicolin erwiesene Annahme gelten, daß ihre wässerige Lösung das entsprechende Keton enthält, das aber schon beim Abscheiden mit Ätzkali unter Abspaltung von Wasser und Ringschluß in das Pyrrolinderivat übergeht, ähnlich wie bei Salzbildung. Diese Labilität verschwindet beim Übergang in Pyrrolidin durch Reduktion und diese Tatsache ist beweisend, daß die im Pyrrolin vorhandene Doppelbindung vorzugsweise dessen Verhalten begründet. — Wie gegenüber Anilin verhält sich das Brompropylmethylketon zu p-Toluidin.

Ein Versuch der Darstellung der N-Phenyl-α-Pyrrolidincarbonsäure aut dem Wege über die — für gewisse α-methylierte, eine Doppelbindung enthaltende heterocyclische Stoffe charakteristischen — Methylolverbindungen ist aussichtslos. Einmal gelingt die Herstellung des N-Phenyl-α-methylpyrrolins als freie Base nicht und dann hatten die Untersuchungen von F. Feist[2]) sogar der Frage, ob bei α-Methylpyrrol die benachbarte Ringäthylenbindung das Reaktionsvermögen der Methylwasserstoffatome in ähnlicher Weise steigere und zu Aldehydkondensationen befähige, wie dies unter dem labilisierenden Einfluß[3]) der Ringdoppelbindung N=C in α-Picolin und Chinaldin geschehen soll, eine verneinende Antwort gefunden.

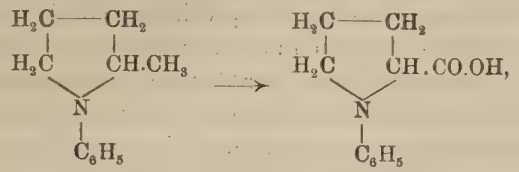
Es wurden daher Versuche angestellt, das N-Phenyl-

[1]) Ber. 31, 277.

[2]) Daselbst 35, 1647.

[3]) Marckwald, Ber. 28, 1501; Ann. Chem. 279; Erlenmeyer jun., dies. Journ. [2] 67, 146; Henrich, Habilitationsschrift, Erlangen; Ber. 32, 674.

α-Methylpyrrolidin durch Oxydation in eine Karbonsäure überzuführen, entsprechend der Gleichung:



um so zu N-Phenyl-α-Pyrrolidincarbonsäure zu gelangen, die mit Ausnahme des N-Substituenten der Hygrinsäure Liebermanns und dem „Prolin" E. Fischers entspräche.

III. Experimenteller Teil.

Die synthetische Gewinnung des Ausgangsmaterials, des normalen Acetopropylalkohols erfolgte im wesentlichen nach den in der zitierten Abhandlung von A. Lipp[1]) niedergelegten Vorschriften. Die Umsetzung des Natracetessigesters mit Äthylenbromid wurde statt durch Kochen am Rückflußkühler durch Erhitzen des Reaktionsgemisches in Druckflaschen bewerkstelligt. In gleicher Weise wurde nach den Angaben Lipps verfahren bei der Darstellung des Brompropylmethylketons[2]), dessen Bildung durch Vereinigung des normalen Acetopropylalkohols mit dem ca. 5—6 fachen Volumen bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure[3]) ohne Schwierigkeit in nahezu theoretischer Ausbeute erreicht wird.

N-Phenyl-α-Methyl-Δ_2-Pyrrolinverbindungen und Phenylamidopropylmethylketon.

Die Bildung des am Stickstoff phenylierten α-Methylpyrrolins in Form des bromwasserstoffsauren Salzes findet bei der Einwirkung von Anilin auf Brompropylmethylketon statt. Die Reaktion, deren Verlauf dem der Synthese von N-Phenyl-Δ^2-Tetrahydro-α-Methylpyridin[4]) analog ist, vollzieht sich im Sinne der weiter oben angeführten Gleichung.

[1]) Ber. 22, 1196. [2]) Das. 22, 1206.
[3]) Ann. Chem. 188, 74, Fußnote.
[4]) Ann. Chem. 289, 234.

Zur Herstellung des Phenylamidopropylmethylketons wurde in die etwas geringer angewandte als theoretisch erforderte Menge reinsten Anilins der entsprechende Gewichtteil Brompropylmethylketon allmählich in kurzen Intervallen eingetragen. Die beim Zusammentreffen der beiden Substanzen fast sogleich einsetzende Reaktion äußerte sich in ziemlich beträchtlicher Steigerung der Temperatur (bis zu 75°), der durch Wasserkühlung begegnet wurde. Allmählich wurde das Reaktionsgemisch dickflüssig und endlich durch die bei der Umsetzung eintretende Abscheidung von Wassertröpfchen leicht getrübt. Nach mehrstündigem Stehen zeigte sich das Reaktionsprodukt nicht wesentlich verändert und erschien als etwas trübes, schwerbewegliches Gemenge von brauner Färbung, das zum Zweck der möglichst völligen Umsetzung noch einige Zeit auf einer Temperatur von ungefähr 55° im Wasserbad gehalten wurde. Unterdessen hatte das Produkt den ursprünglichen Geruch seiner Komponenten verloren und zeigte als Wirkung der gebildeten Bromwasserstoffsäure natürlich saure Reaktion.

Kristallisation ließ sich auf keinem Wege bewirken.

Es wurde dann der gesamte Kolbeninhalt in Wasser aufgenommen und so bis auf geringe Mengen eines den Wandungen des Gefäßes zäh anhaftenden Harzes alles in Lösung gebracht. Die klar filtrierte, weingelbe Lösung wurde mit Ätzkali in sehr geringem Überschuß versetzt und dadurch erst Bildung einer reichlichen, weißen Emulsion bewirkt, aus der sich alsbald das gesuchte Keton in Form beinahe farbloser Öltropfen ausschied, die durch Eiskühlung zu großflockigen Kristallmassen erstarrten und unterm Mikroskop betrachtet, als verwachsene Blättchen erschienen. Die Kristalle wurden zur Isolierung aus der Mutterlauge auf ein Filter gebracht und die Filtration unter Eiskühlung vollzogen. Nach dem Auswaschen mit kaltem Wasser wurde die Kristallmasse möglichst gut abgesaugt. Den Schmelzpunkt der einen Tag über Schwefelsäure getrockneten Kristalle fand ich bei 23°—25°. Die Ausbeute an krystallisiertem Produkt war vorzüglich und konnte bis zu 96% der Theorie gesteigert werden. Die Kristalle besaßen eigentümlichen Geruch und waren nur in ziemlich feuchter Luft und bei genügend niedrigerer Tempe-

ratur beständig. Unter dem Einfluß von Temperaturen, die sich bis in die Nähe des Schmelzpunktes erhoben, färbten sie sich an der Luft stark dunkel. Die Verbindung ist in kaltem Wasser praktisch unlöslich; siedendes Wasser nimmt Spuren der Substanz auf und die Reaktion dieser Lösung ist gegenüber Lackmus neutral. Als vorzügliche Lösungsmittel schon bei gewöhnlicher Temperatur erwiesen sich Alkohol, Äther und Benzol. Nach Verdunsten der Solventien blieb stets nur ein bräunliches Öl zurück. Ziemlich leicht löst heißer Petroleumäther das Keton. Durch Erhitzen erleidet die Verbindung eine tiefgreifende Zersetzung; merkwürdig ist die schon früher berichtete Tatsache, daß durch vorsichtige Destillation wohl Abspaltung von Wasser, aber keineswegs die Bildung des Pyrrolinderivates bewirkt werden kann. Das Destillationsprodukt — von öliger Konsistenz — besteht im wesentlichen aus Anilin, das in bekannter Weise mittels der Farbenreaktionen durch Chlorkalklösung und Chromsäure identifiziert wurde. Zur Analyse sollte ein frisches Material verwendet werden. Der Versuch, das noch feuchte Produkt über Schwefelsäure im evakuierten Exsikkator zu trocknen, hatte zur Folge, daß die erst kristallinische Masse nach kurzer Zeit zu einem dicklich-schwerbeweglichen, hellgelben und völlig klaren Öl zusammenschmolz. Der Exsikkator war immer im Eisschrank gestanden. In dieser Form brachte ich die Verbindung zur Analyse und gewann dabei Resultate, deren Deutung die Annahme der Bildung von Anhydroprodukten wahrscheinlich machte.

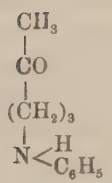
I. 0,2468 g Substanz gaben 0,7072 g CO_2 und 0,1872 g H_2O.
II. 0,2632 g Substanz gaben 0,7565 g CO_2 und 0,2026 g H_2O.

Analyse I u. II wurden am selben Tag ausgeführt.

III. 0,2691 g Substanz gaben 20,6 ccm feuchtes Stickgas bei 20.5° und 719 mm Hg.

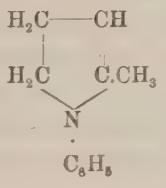
Berechnet für

I.



C	74,58 %
H	8,47 „
N	7,91 „
O	9,04 „
	100,00 %

II.



C	83,02 %
H	8,18 „
N	8,80 „
	100,00 %

III.

$$2\left(\begin{array}{l}CH_3\\|\\CO\\|\\(CH_2)_3\\|\\N<\begin{matrix}H\\C_6H_5\end{matrix}\end{array}\right) - H_2O$$

C	78,57 %
H	8,33 „
N	8,33 „
O	4,76 „
	100,00 %

Gefunden:	I.	II.	III.
C	78,15	78,18	— %
H	8,48	8,68	— „
N	—	—	8,24 „.

Das Öl ist demnach aus dem festen Amidoketon entstanden, indem 2 Mol. desselben unter Austritt von 1 Mol. Wasser zusammentraten. Allerdings konnte man auch annehmen, daß es aus einem Gemenge von unverändertem Amidoketon und Pyrrolinbase zu gleichen Molekülen bestehe; dann hätte man aber erwarten sollen, daß es bei noch längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure völlig in das entsprechende Pyrrolinderivat übergehe. Allein dies findet nicht, oder dann nur außerordentlich langsam statt. Denn die Analyse der Substanz, die nach mehr als dreimonatigem Stehen im Exsikkator in der Farbe kaum verändert, dagegen etwas dickflüssiger geworden war, lieferte folgende Werte:

IV. 0,2994 g Substanz gaben 0,8630 g CO_2 und 0,2223 g H_2O.

Gefunden:

C 78,61 H 8,03 %.

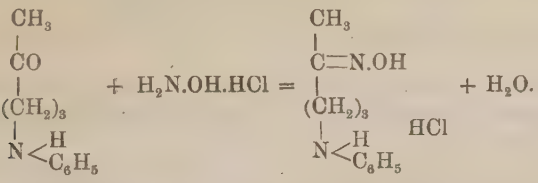
Die ölige Verbindung hat also ihre Zusammensetzung in dieser verhältnismäßig langen Zeit nicht wesentlich verändert und scheint auf diese Weise nicht in N-Phenyl-α-Methylpyrrolin überzugehen.

Das Verhalten des frisch dargestellten Kondensationsproduktes zu den Chlorhydraten von Hydroxylamin, Semicarbazid und Phenylhydrazin erbringt aber den unzweideutigen Beweis, daß dasselbe Phenylamidopropylmethylketon ist. Dazu kommt noch, daß die entsprechende Verbindung mit p-Toluidin in analysenreiner Form dargestellt werden konnte. Es wurde deshalb von weiteren Versuchen zur Gewinnung des reinen Phenylamidopropylmethylketons abgesehen. Aber auch die eben erwähnte ölige Verbindung verhält sich zu den angeführten Reagentien wie das Keton: es läßt sich daraus schließen,

daß sie leicht in dieses übergeht. — In Säuren löst sich Phenylamidopropylmethylketon unter geringer Erwärmung äußerst leicht; gleichzeitig vollzieht sich im Molekül des Ketons eine nicht unbedeutende Umlagerung, indem die Elemente des Wassers abgespalten und Salze des N-Phenyl-α-Methylpyrrolins gebildet werden. Dies folgt besonders aus dem Verhalten zu Pikrinsäure. Auch bei der Einwirkung von Anilin auf Brompropylmethylketon wurde — wie erwähnt — Wasser abgespalten und statt des bromwasserstoffsauren Salzes des Amidoketons dasjenige der Pyrrolinbase gebildet. Die Darstellung von Salzen des Ketons gelang nicht.

Oxim des Phenylamidopropylmethylketons.

3 g des in Alkohol gelösten Ketons wurden mit einem geringen Überschuß der theoretisch erforderten Menge salzsauren Hydroxylamins in alkoholischer Lösung zusammengebracht. Die Vereinigung der beiden Stoffe war von einer geringen Steigerung der Temperatur begleitet und es vollzog sich die Bildung des chlorwasserstoffsauren Salzes des Oximes entsprechend der Gleichung:

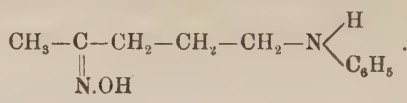


Zur Beförderung der gegenseitigen Einwirkung der Reagentien wurde deren alkoholische Lösung kurze Zeit auf das nur mäßig erwärmte Wasserbad gebracht, dann wurde das Lösungsmittel zum größten Teil verdampft. Über Schwefelsäure im evakuierten Exsikkator hinterblieb ein dickliches, braungefärbtes Öl, in das nur wenige ziemlich derbe, nadelförmige Kristalle von 1—2 cm Länge eingelagert waren. Eine gute Ausbeute an kristallisiertem Oximchlorhydrat konnte nicht erreicht werden und es erschien nach günstig verlaufenen Proben ratsam, das Oxim aus seinem Salz in Freiheit zu setzen. Dies geschah, indem ich die Gesamtmenge des Reaktionsproduktes in 10 prozent. Natronlauge aufnahm. Dabei erhielt

ich eine durch harzige Tröpfchen getrübte Lösung. Das ganz klare, leicht strohgelb gefärbte und alkalisch reagierende Filtrat wurde mit Kohlensäuregas übersättigt und auf diese Weise das freie Oxim in vorzüglicher Ausbeute als ein grauweißer, flockiger Niederschlag verwachsener Blättchen abgeschieden. Die Löslichkeit der Verbindung in kaltem Wasser ist äußerst gering, sie wird beträchtlicher in kochendem Wasser. Die Reaktion der wäßrigen Lösung auf Lackmus ist neutral; Fehlings Lösung vermag diese auch bei Siedehitze nicht zu reduzieren. Mäßig löslich ist das Oxim in kaltem, leichter in heißem Petroleumäther und sehr leicht bei gewöhnlicher Temperatur in Äther, Benzol, Pyridin und Sprit. Ebenso löst sich das Oxim leicht in verdünnten Mineralsäuren.

Zur Reinigung des Rohproduktes wurde die Kristallmasse in zu $^2/_3$ mit Wasser verdünntem Alkohol umkristallisiert bis zur Konstanz des Schmelzpunktes, der nicht sehr scharf zwischen 86°—88° gefunden wurde. Beim Schmelzen färbt sich das Oxim leicht braun.

Die Ergebnisse der Analyse stimmen auf die Formel:



I. 0,1944 g Substanz gaben 0,4891 g CO_2 und 0,1500 g H_2O.
II. 0,1364 g Substanz gaben 18,6 ccm feuchtes Stickgas bei 21° und 720 mm Hg.
III. 0,1456 g Substanz gaben 19,8 ccm feuchtes Stickgas bei 20,5° und 720 mm Hg.

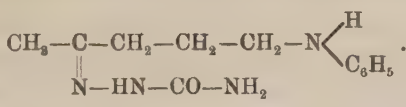
	Berechnet für $C_{11}H_{16}N_2O$:	Gefunden: I.	II.	III.	
C	68,75	68,60	—	—	%
H	8,33	8,63	—	—	„
N	14,58	—	14,70	14,69	„.

Phenyl-Hydrazon des Phenylamidopropylmethylketons.

Analog der Darstellung des Oxims erfolgt die Bildung des Hydrazons durch Reaktion der Carbonylgruppe des Ketons mit den Amidowasserstoffatomen des Phenylhydrazins. Zur Gewinnung dieser Verbindung wurden zu 1 g des Amidoketons

ungefähr 0,6 g frisch destilliertes Phenylhydrazin gegeben. Die Einwirkung der Agentien, die beide in ätherischer Lösung verwandt wurden, kam durch keine äußerlich wahrnehmbare Erscheinungen zum Ausdruck; es ließ sich keine merkliche Temperaturerhöhung konstatieren, noch war eine Trübung infolge Ausscheidung des bei der Reaktion frei werdenden Wassers in der ätherischen Flüssigkeit zu erkennen. Nach Verdunsten des Äthers blieb ein braunrotes, schweres Öl zurück, das den eigentümlichen Geruch des Amidoketons nicht mehr besaß. Zur Befreiung von unverändertem Phenylhydrazin wurde es erst mit essigsäurehaltigem, dann mit reinem Wasser wiederholt gewaschen. Das so gereinigte Produkt wurde neuerdings in Äther gelöst und durch Zugabe von Pottasche getrocknet. In analysenfähiger Kristallform war die Verbindung nicht zu erhalten; doch bewies der positive Erfolg der von Bülow gefundenen Farbenreaktion wohl eindeutig die vollzogene Bildung des Hydrazons: eine Probe des ätherfreien, dickflüssigen Öles in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit einem Tropfen Eisenchlorid versetzt, zeigte den charakteristischen Farbenumschlag ins dunkel Weinrote, fast Violette.

Semicarbazon des Phenylamidopropylmethylketons,



Die Unfähigkeit des eben beschriebenen Hydrazons, zu kristallisieren, führte zu dem Versuch, ein zur Analyse verwertbares Semicarbazon darzustellen durch Einwirkung einer geringen überschüssigen Menge von salzsaurem Semicarbazid (2 g) auf das Keton (3 g). Die langsame Mischung der beiden in Alkohol gelösten Stoffe bedingte geringe Erwärmung. Nach Verdunsten des Lösungsmittels erschien das Reaktionsprodukt als dunkelbraun gefärbte, konsistente Maße ohne Anzeichen von Kristallisationsvermögen. Das gebildete chlorwasserstoffsaure Salz des Semicarbazons wurde in warmem Wasser zur Lösung gebracht. Von der geringen Menge einer ungelöst gebliebenen, schwarzbraunen und harzigen Substanz wurde durch Filtration getrennt und in dem klaren, erwärmten Filtrat durch

Übersättigen mit essigsaurem Natrium das freie Semicarbazon in sehr befriedigender Ausbeute als leicht rötlich-weiße Fällung niedergeschlagen. Das kristallisierte Produkt wurde durch wiederholtes rasches Waschen mit kaltem Wasser von Kochsalz usw. getrennt, gut abgesaugt und auf Ton getrocknet.

Das Semicarbazon ist in kaltem Wasser in geringer Menge löslich, ziemlich leicht löst es sich im selben Mittel bei Siedehitze. Ammoniakalische Silbersolution wurde durch die wäßrige Lösung bereits in der Kälte sofort reduziert und lieferte bei Erwärmen Silberspiegel. In mäßig warmem Sprit löste sich die Verbindung glatt, auch diese Lösung reduzierte — wenn auch weniger rasch als die wäßrige kalte Lösung — ammoniakalische Silbersolution. Beim Verdunsten des Alkohols kristallisierte das Semicarbazon in rautenförmigen, verwachsenen Nadeln. Die Löslichkeit in Methylalkohol war mittelmäßig, gering in Äther und kaum mehr merklich in Petroleumäther. Die ätherische Lösung hinterließ beim Verdunsten verwachsene Nädelchen. Verdünnte Mineralsäuren lösen die Verbindung mühelos. Zum Umkristallisieren benutzte ich heißes Wasser, das beim Erkalten das Semicarbazon in derben, farblosen Blättchen von leichtem, perlmutterartigem Glanz ausfallen ließ. Den Schmelzpunkt des reinsten Produktes fand ich bei 142°.

Die Analyse bestätigte die eingangs aufgezeichnete Formel.

I. 0,2363 g Substanz gaben 0,5327 g CO_2 und 0,1679 g H_2O.

II. 0,1132 g Substanz gaben 25,0 ccm feuchtes Stickgas bei 21° und 721 mm Hg.

III. 0,1789 g Substanz gaben 39,4 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 720,5 mm Hg.

	Berechnet für $C_{12}H_{18}N_4O$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	61,54	61,48	—	— %
H	7,69	7,94	—	— „
N	23,93	—	23,95	23,98 „.

Benzoylverbindung des Phenylamidopropylmethylketons.

Die Struktur des Phenylamidopropylmethylketons, dessen Ketoncharakter die vorigen Untersuchungen unzweifelhaft be-

stimmt haben, spricht für dessen Befähigung zur Bildung einer Benzoylverbindung durch Austausch des freien Wasserstoffatomes der Amidogruppe des Phenyls gegen den Benzoylrest. Ich versuchte diese Verbindung zu erhalten, indem ich, der Methode von Schotten und Baumann folgend, das Keton in reinstem, alkoholfreiem Äther löste, Natronlauge hinzufügte und in dies Gemisch allmählich unter Kühlung das Dreifache der theoretisch nötigen Menge Benzoylchlorid eintrug und schüttelte, bis Zersetzung des gesamten Benzoylchlorides erfolgt war. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen und die ätherische Lösung getrocknet. Nach Verdunsten des Lösungsmittels gewann ich ein hellbraunes, dickliches Öl, das auch in Alkohol und Benzol sich löste, in Wasser dagegen unlöslich und ohne Neigung zu Kristallisation war. Auf die Analyse des Reaktionsproduktes wurde verzichtet.

Verbindungen des Phenylamidopropylmethylketons mit Säuren.

Das eigenartige Verhalten des Ketons unter dem Einfluß von Säuren wurde bereits eingehend geschildert. Das Keton als solches ist zur Salzbildung absolut unbefähigt; bei Einwirkung von Säure wurde im Ketonmolekül sofort Wasser abgespalten und es entstanden Salze des entsprechenden zweifach hydrierten Pyrrols, das wiederum als freie Base nicht existenzfähig war. Versuchte man in seinen Salzen die Säure an Alkali zu binden, so trat umgekehrt Wasser in den Atomverband und unter Ringsprengung regenerierte sich das Keton.

Chlor-Bromwasserstoff- und schwefelsaure Salze. — Durch Aufnahme mit verdünnter Salzsäure wurde das Keton sehr leicht in Lösung gebracht. Zum Zweck des beschleunigten Verdunstens der Lösung wurde diese neben Natronkalk über Schwefelsäure in den Exsikkator gestellt. Nach mehrwöchigem Stehen war die Lösung eine sirupöse, hellbraune Masse geworden, die weiter eindickte, aber auch nach Monaten nicht die geringste Kristallbildung aufwies. Das undefinierbare Produkt löste sich ziemlich leicht in Wasser und Alkohol. — Zu denselben unbefriedigenden Resultaten führten Versuche, das bromwasserstoffsaure Salz kristallisiert zu bekommen, wie

schon seit der früher mitgeteilten Darstellungsweise des Ketons bekannt ist. — Gleiches ist über das schwefelsaure Salz zu sagen.

Pikrinsäureverbindung, $C_5H_8N.C_6H_5.C_6H_2.(NO_2)_3OH$.

Die Bildung des Pikrats wird bewirkt durch Eintragen von wäßriger Pikrinsäurelösung in eine ebensolche Auflösung des chlorwasserstoffsauren Salzes; nach kurzer Zeit entstehen in der Lösung bis zu 1 cm lange Nadeln von hohem Glanz. Das so gewonnene Pikrat ist identisch mit dem, das zu Stande kommt bei Vereinigung der molekularen, in Äther aufgelösten Mengen von Keton und Pikrinsäure. Beim Zusammengießen beider Lösungen erfolgt sofort Abscheidung intensiv gelber, verwachsener Nadeln. Um nicht veränderte Pikrinsäure wegzuschaffen, wurde die Kristallmasse durch Dekantieren von der Mutterlauge getrennt und mehrere Male mit Äther gewaschen. In kaltem Wasser löst sich das Pikrat recht schwer, bedeutend leichter löslich ist es in heißem Wasser und schießt aus dieser konzentrierten Lösung beim Erkalten in glänzend hellgelb gefärbten, langen und feinen Nadeln an. In 96%igem Sprit von etwa 50° löst sich die Verbindung ziemlich glatt. Beim Erkalten zeigen sich wirr verwachsene, prismatisch geformte Nadeln.

Die Hauptmenge des Pikrates, das auch zur Elementaranalyse Verwendung fand, wurde bis zu völliger Reinheit aus Alkohol umkristallisiert, mit Äther gut nachgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Der Schmelzunkt des Salzes liegt bei 132°; bei ca. 128° beginnt der Inhalt des Kapillarröhrchens leicht zu sintern. Auf dem Platinblech erhitzt, schmilzt das Pikrat erst ruhig, färbt sich dunkel, um dann leicht zu verpuffen.

Die gefundenen Analysenwerte zeugen bestimmt dafür, daß auch bei der Darstellung des Pikrats in ätherischer Lösung Abspaltung von Wasser stattfand und das entsprechende Salz des N-Phenyl-α-Methylpyrrolins sich bildete. Da — wie gesagt — dasselbe Salz beim Eintragen einer wäßrigen Pikrinsäurelösung in die salzsaure Lösung des Phenylamidopropylmethylketons entsteht, so ist wohl der Schluß berechtigt, daß in dieser salzsauren Lösung nicht das Salz des Ketons ent-

halten ist, sondern das der Pyrrolinbase und daß beim Behandeln dieses Ketons mit Säuren unter Austritt von Wasser Ringschluß bewirkt wird, indem sich Salze des Pyrrolinderivates bilden.

I. 0,1939 g Substanz gaben 0,3736 g CO_2 und 0,0758 g H_2O.
II. 0,1470 g Substanz gaben 20,2 ccm feuchtes Stickgas bei 22° und 720 mm Hg.
III. 0,1258 g Substanz gaben 17,2 ccm feuchtes Stickgas bei 23° und 719 mm Hg.

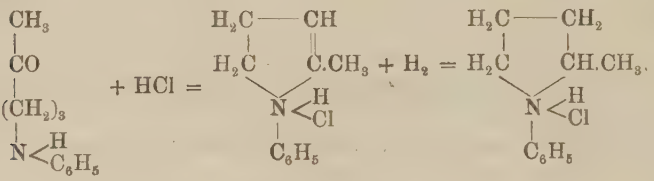
	Berechnet für $C_{17}H_{16}N_4O_7$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	52,57	52,55	—	— %
H	4,12	4,37	—	— „
N	14,43	—	14,73	14,57 „.

Platinsalz. — Zu 0,5 g in verdünnter Salzsäure gelösten Ketons wurde eine, die entsprechende halbmolekulare Menge wenig überwiegende Portion Platinchloridchlorwasserstoffsäure gesetzt. Das Zusammenbringen der Komponenten verursachte eine milchige Trübung, die alsbald wieder verschwand, ohne daß eine eigentliche Fällung beobachtet werden konnte und das Reaktionsgemenge färbte sich unter Zersetzung schwarz. Nach einiger Zeit bedeckte sich der Boden der Kristallierschale mit einem schwarzbraunen, derb-drusigen Belag und nach dem Stehen über Nacht waren aus diesem Untergrund sehr wenige, dunkel orangefarbene, warzige Kristallaggregrate herausgewachsen. — Ein zur Analyse brauchbares Platinat ließ sich nicht gewinnen. Die Verbindung ist zu labil. Die sehr verdünnte, salzsaure Lösung des Platinats erleidet nach kurzer Zeit schon in der Kälte eine durchgreifende Zersetzung, die zur reichlichen Ausscheidung von Platin führt.

Reduktion des Phenylamidopropylmethylketons.

Je nachdem die Reduktion in saurer oder alkalischer Lösung durchgeführt wird, gelangt man zu zwei völlig verschiedenen Reduktionsprodukten, was auf Grund des geschilderten Verhaltens des Phenylamidopropylmethylketons leicht verständlich ist. Die Reduktion in saurer Lösung führt entsprechend der primär erfolgenden Bildung eines Salzes des

Pyrrolinderivates zu N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin, wie folgendes Schema ersehen läßt:



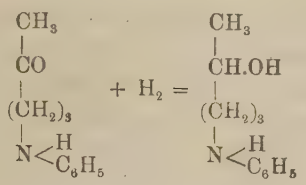
Während die Pyrrolinbase sehr labil ist und beim Versuch, sie aus ihren Salzen frei zu machen, stets sofort unter Sprengung des Ringes sich in das Keton zurückverwandelt, ist das Pyrrolidinderivat — wohl zumeist wegen Aufhebung der Doppelbindung — durch Beständigkeit auch als freie Base und entsprechend seiner nahen Beziehung zu N-Methylpyrrolidin, der Grundsubstanz des Nicotins, durch eine interessante pharmakologische Wirksamkeit ausgezeichnet. Der Übergang des Phenylamidopropylmethylketons in hydriertes Pyrrol bestätigt die oft erhärtete, zuerst von Schotten[1]) und Gabriel[2]) erwiesene Tatsache, daß physiologische Wirkung durch das Vorhandensein eines heterocyclischen, an die Zahl der Ringglieder nicht gebundenen Kernes bedingt ist.

Über die fast zur Täuschung gesteigerte Analogie des Verhaltens der Pyrrolidinbasen mit den homologen Piperidinen wurde bereits im einführenden Teil dieser Arbeit gesprochen und damit der lange Zeit herrschende Glaube zu deuten versucht, der in vielen, hauptsächlich physiologisch wichtigen Stoffen, ausschließlich den hydrierten Pyridinring vorhanden wähnte, wo die exakte Forschung, an der in hervorragendster Weise die glänzenden analytischen und synthetischen Untersuchungen Willstätters Anteil haben, bicyclisch verknüpfte Derivate des Pyrrolidins nachwies.

Wird die Reduktion in alkalischer Lösung bewirkt, so unterliegt das Amidoketon als solches der Reaktion, die in diesem Falle nach folgender Gleichung vor sich geht:

---

[1]) Ber. **21**, 2244.
[2]) Das. **23**, 1773.



Es wird das Keton zum entsprechenden sekundären Alkohol reduziert; es entsteht Phenylamidopropylmethylcarbinol.

a) Reduktion in saurer Lösung.

Frisch gewonnenes Phenylamidopropylmethylketon wurde in Salzsäure vom spezifischem Gewicht 1,10 gelöst, die Lösung ungefähr 15 Stunden lang am Rückflußkühler leicht siedend erhitzt und während dieser ganzen Zeit für rege Entwicklung eines Wasserstoffstromes durch ständigen Überschuß von Zinn Sorge getragen. Die Farbe der salzsauren Lösung war erst schwach braun, nach kurzer Zeit der Einwirkung von Wasserstoff wandelte sie sich in helles Gelb und nach etwa 2 stündigem Erhitzen war die Flüssigkeit wasserklar geworden. An der Oberfläche des Kolbeninhaltes schwammen einzelne grasgrün gefärbte Öltröpfchen, die gegen das Ende der Reaktion fast völlig verschwanden. Beim Erkalten schieden sich erst an der Oberhäche der Flüssigkeit radial und in der Längsrichtung verwachsene, farblose Nadeln des Doppelsalzes der reduzierten Base mit Zinnchlorür aus, die dann hauptsächlich in üppigen Büscheln die überschüssig gebliebenen Zinnstücke umwuchert hatten. Durch Erwärmen brachte ich die Kristalle wieder in Lösung und trennte diese — noch heiß — durch Filtration vom metallischen Zinn, das weiter noch mit siedendem Wasser ausgelaugt wurde. Beim Erkalten gewann ich das Zinndoppelsalz wieder in Form 2—3 cm langer, kräftig ausgebildeter, scharfkantiger Nadeln, die in der Längsrichtung und büschelig verwachsen waren, stark lichtbrechendes Vermögen und lebhaften Glanz besaßen. Die analytischen Daten des Salzes folgen später. Zur Isolierung der freien Base aus ihrer Zinnverbindung wurde die letztere in reichlichem heißen Wasser gelöst und sämtliches Zinn in der Wärme durch Schwefelwasserstoff ausgefällt. Das klare, von Stannosulfid freie und sauer reagierende Filtrat wurde in Schalen auf dem

Wasserbad bis auf ein sehr geringes Volumen eingeengt. Das Abdampfprodukt erschien als eine sirupöse, bräunliche Flüssigkeit, deren Dämpfe einen in salzsäure getränkten Fichtenspan intensiv zitrongelb färbten. Zwei Tage langes Stehen im evakuierten Exsikkator veränderte das Produkt in keiner Hinsicht merklich. Aus dem vorliegenden, nur sirupös erhältlichen chlorwasserstoffsauren Salz wurde durch Zugabe von Ätzkali die freie Base abgeschieden. Es erfolgte hierbei erst eine milchige Trübung, dann fiel ein scheinbar voluminös flockiger Niederschlag aus, der aber aus kleinen Öltropfen bestand. An Stelle des vorher stumpfen, schwer charakterisierbaren Geruches trat ein solcher von auffallender Gewürzhaftigkeit, der bei kurzer Einwirkung auf den Geruchsnerv einen empfindlich schmerzhaften Reiz ausübte. Durch wiederholtes Ausshütteln mit Äther gelang es leicht, die ölige Verbindung zu lösen und von der alkalischen Flüssigkeit mittels des Scheidetrichters die ätherische Lösung zu trennen, die ich mit Pottasche trocknete. Dann wurde der Äther auf dem Wasserbad zum größten Teile weggetrieben. Die zurückbleibende, dunkelbraune, leicht bewegliche Flüssigkeit war das Rohprodukt einer Base, zu der M. Scholz[1]) und P. Friehmehlt auf anderem Wege — durch Einwirkung von Anilin auf 1,4, Dibrompentan — direkt gelangt waren, des N-Phenyl-α-Methylpyrrolidins. Doch galt das Interesse jener Forscher weniger dieser Verbindung als solcher und ihren Derivaten; sie reizte vielmehr — im Anschluß an die Beobachtung der interessanten Wirkungsweise des o-Xylylenbromids auf primäre aromatische Amine[2]) — das Studium der Frage, ob die gleiche Gesetzmäßigkeit einer sterischen Hinderung der Ringschließung, infolge des Einflusses eines zur Amidogruppe orthoständigen Substituenten bei Einwirkung anderer entsprechender Bromide auf aromatische Amine, sich allgemein erweisen lasse.

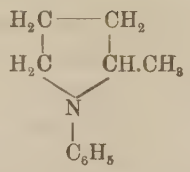
Ich lasse deshalb die Beschreibung der Eigenschaften dieser Base, die sich bei der Untersuchung möglichst reinen Materials ergeben haben, folgen. Durch Erhitzen unter dem Atmosphärendruck erleidet die Base völlige Zersetzung. Die durchgeführte

[1]) Ber. **32**, 848.
[2]) Ber. **31**, 414, 627, 1154, 1707.

Vakuumdestillation, bei der mir durch Zwischenschaltung eines Regulierapparates das Einhalten eines bestimmten Druckes ermöglicht wurde, bestätigte die von Scholz und Friehmehlt gemachte Angabe: die Base ging unter dem Druck von 25 mm Hg als eine bei 134° konstant siedende, farblose Fraktion restlos über. (Bei einem Druck von 13 mm Hg ist der Siedepunkt bei 127,5° gelegen). N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin ist eine leichtbewegliche, mit rußender Flamme brennende Flüssigkeit von eigentümlich petrolähnlichem Geruch, der bald einen schmerzlich stechenden Reiz auf den Geruchssinn auslöst. Eine andere Wirkung, die auch Liebermann als Folge der Einatmung von Dämpfen des N-Methylpyrrolidins beobachtete, deren Effekt freilich der Pharmakologe Tunicliffe[1]) nicht bestätigen wollte, fand ich bei meiner Verbindung wieder, die Verursachung von Kopfschmerz. Ebenso scheint die Substanz fast sofort lokale Anästhesie neben leicht ätzendem Einfluß zu erzeugen, wie mir eine sehr geringe Menge zufällig auf die Zunge gebrachten Pyrrolidins beweisen sollte. Zur Ausführung objektiv beweisender pharmakologischer Versuche fand ich noch nicht Gelegenheit. Immerhin ist anzunehmen, daß im wesentlichen die Pharmakodynamik der Verbindung übereinstimmt mit den Ergebnissen der — wegen Mangel an Material jedoch nur spärlichen — Versuche von Tunicliffe und Rosenheim, die schon früher besprochen wurden. Wahrscheinlich ist im N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin unter dem Einfluß des Kohlenstoffsubstituenten die Wirkung noch erhöht, aber gleichzeitig infolge des am Stickstoff befindlichen Phenylrestes auch die begleitenden Reizerscheinungen gesteigert. Da die eminent blutdrucksteigernde Wirkung des Nicotins (N-Methyl-α-Pyridylpyrrolidin) nur durch den hydrierten Anteil des Pyrrolidinkernes bedingt ist, — freies Pyridin übt nicht die Spur einer ähnlichen Wirkung aus, so wäre es von Interesse, die Wirkungsweise von Pyrrolidinen zu verfolgen, die an Stelle des Pyridinrestes z. B. aliphatische α-Substituenten enthalten.

Die Elementaranalyse ergab Werte, die auf die Formel

[1]) Centralbl. f. Physiologie 16, 92.



des N-Phenyl-α-Methylpyrrolidins stimmten.

I. 0,1708 g Substanz gaben 0,5126 g CO_2 und 0,1470 g H_2O.
II. 0,2063 g Substanz gaben 0,6195 g CO_2 und 0,1754 g H_2O.
III. 0,2157 g Substanz gaben 17,3 ccm feuchtes Stickgas bei 20° und und 723 mm Hg.

	Berechnet für $C_{11}H_{15}N$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	81,98	81,86	81,90	— %
H	9,32	9,63	9,51	— „
N	8,69	—	—	8,74 „.

Das spezifische Gewicht der Base fand ich — im Pyknometer bestimmt — zu $d\,0°/0° = 1{,}011$.

Die Reduktion des Phenylamidopropylmethylketons mittels Zinn und Salzsäure verläuft ziemlich glatt; es kam bei dieser Arbeitsweise nicht zur Bildung von harzigen Produkten[1]) und die Ausbeute an reiner Base erreichte ca. 55 % der Theorie.

Die Verbindung ist in Wasser praktisch unlöslich. In Alkohol, Äther und den gewöhnlichen organischen Solventien löst sie sich leicht. Der basische Charakter zeigt sich in der Leichtigkeit, mit der die Verbindung in verdünnten Mineralsäuren in Lösung geht; auch bläut die alkoholische Lösung rotes Lackmuspapier.

Die bei der Destillation farblos übergehende Base färbte sich beim Stehen an der Luft nach einigen Stunden schon leicht weinrot. Eine merkliche Änderung der Zusammensetzung schien, auf Grund einer Analyse, durch den Farbenumschlag nicht bedingt zu sein.

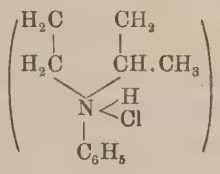
Chlorwasserstoffsaures Salz. — Ich bemerkte schon, daß es nicht gelingen wollte, aus dem Reaktionsgemenge die Base an Salzsäure gebunden in kristallisierte Form zu bringen. Ebenso wenig war es möglich, ein kristallinisches Chlorhydrat aus der reinen Verbindung zu erhalten. Das mit Salzsäure

[1]) Ber. **15**, 1831; **34**, 3491 u. D. R. P. 116335.

gesättigte Pyrrolidin lieferte über Schwefelsäure im Exsikkator durch Verdunsten einen konsistenten, in Wasser und Sprit leicht löslichen Sirup.

Zinndoppelsalz. — Die Bildung dieser Verbindung bei der Reduktion des Phenylamidopropylmethylketons mit Salzsäure und Zinn, sowie ihr Aussehen wurden bereits enwähnt. Man erhält das Doppelsalz auch durch Versetzen einer warmen salzsauren Lösung der Pyrrolidinbase mit Zinnchlorür. Die bitter trocknenden Geschmack besitzenden, eigenartig riechenden Kristallnadeln wurden zur Reinigung aus heißem Wasser umkristallisiert. In kaltem Wasser ist die Verbindung nahezu unlöslich. Durch Erhitzen auf etwa 100° erfahren die wasserklaren Kristalle eine leichte Trübung; zwischen 107°—109° schmelzen sie. Kristallwasser enthält das Salz nicht.

Die Zinnbestimmungen bestätigten eindeutig das Vorliegen eines Zinnchlorürdoppelsalzes von der Formel:



$\cdot 2\,SnCl_2$.

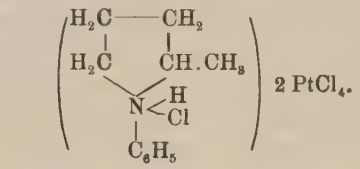
	Berechnet:	Gefunden: I.	II.
Sn	20,27	20,28	20,19 %

I. 0,4291 g Substanz gaben 0,1105 g SnO_2.
II. 0,3385 g Substanz gaben 0,0870 g SnO_2.

Platinsalz. — Bei Vereinigung von wässeriger Platinchloridchlorwasserstoffsäure mit der in wenigen Tropfen verdünnter Salzsäure gelösten Base erfolgte sofort Fällung des Platindoppelsalzes. Zu seiner Darstellung werden am besten verdünnte Lösungen der Komponenten angewendet. Das Chlorplatinat besitzt orangegelbe Farbe und kleinkristallinische Struktur. Unterm Mikroskop zeigt es rhombische bis speerförmige Blättchen, die zu farnkrautähnlichen verwachsenen Gebilden sich zusammenlagern. Das Platinat wurde durch wiederholtes Waschen mit kaltem Wasser, worin es sich kaum löst, von eventuell überschüssigem Platinchlorid befreit und getrocknet.

Erhitzt, schwärzt sich das Doppelsalz bei ca. 110° und schmilzt bei 114° unter Zersetzung. Auch in Lösung ist es ziemlich unbeständig. In heißem Wasser wird das wenig lösliche Platinat rasch unter prächtig grünen Fluorescenzerscheinungen zersetzt. Die warme, erst hellgelbe Lösung in Alkohol färbt sich bald dunkel und zeigt Ausscheidung von fein verteiltem Platin.

Die Analysen stimmen auf die Formel



I. 0,1342 g Substanz gaben 0,0360 g Pt.
II. 0,2179 g Substanz gaben 0,0583 g Pt.

	Berechnet	Gefunden: I.	II.
Pt	26,62	26,82	26,76 %.

Goldsalz. — Weit labiler als das Chlorplatinat ist das Goldsalz. Nach Zugabe von Goldchlorid zur salzsauren Pyrrolidinbase fiel das Aurat erst flockig aus; doch war ein zur Analyse verwendbares Produkt nicht zu bekommen, da sich die Verbindung hauptsächlich bei Versuchen zur Umkristallisation rasch zersetzt.

Ausgezeichnetes Kristallisationsvermögen zeigte dagegen die Pikrinsäureverbindung, die erhalten wurde durch Eintragen der in Äther gelösten Base in eine Lösung von Pikrinsäure im selben Mittel. Vorerst blieb die Lösung klar, aus der sich dann nach etwa zweistündigem Stehen das Pikrat als zarte, lancettförmige Nadeln, die zu üppigen Büscheln verwachsen waren, ausschied, die mit Äther gewaschen und dann aus heißem Wasser umkristallisiert wurden. Das Pikrat ist in kaltem Wasser wenig löslich, leichter, aber doch mit Mühe, löst es sich in heißem Wasser, woraus es beim Erkalten in feinen, einzelnen Nädelchen kristallisiert. Den Schmelzpunkt des reinen Pikrats fand ich bei 110°.

I. 0,3234 g Substanz gaben 0,6198 g CO_2 und 0,1388 g H_2O.
II. 0,2394 g Substanz gaben 32,8 ccm feuchtes Stickgas bei 24° und 720 mm Hg.

III. 0,1869 g Substanz gaben 25,3 ccm feuchtes Stickgas bei 24° und 721 mm Hg.

	Berechnet für $C_5H_{10}N.C_6H_5.C_6H_2.(NO_2)_3OH$:	Gefunden: I.	II.	III.	
C	52,31	52,27	—	—	%
H	4,61	4,80	—	—	„
N	14,36	—	14,56	14,41	„.

b) Reduktion in alkalischer Lösung.

5 g frisch bereitetes Phenylamidopropylmethylketon wurden in der zehnfachen Menge absoluten Alkohols gelöst, die Lösung am Rückflußkühler zum Kochen erhitzt und dazu allmählich 6 g Natriummetall — ungefähr das Vierfache des theoretisch geforderten Gewichts — gegeben. Nach erfolgter Auflösung des Natriums ließ ich erkalten, dabei schied sich nach einiger Zeit das gebildete Natriumäthylat kristallinisch aus. Zusatz von Wasser zu dem klaren, braunrot gefärbten Reaktionsgemisch verursachte eine wolkige, milchweiße Ausscheidung, die bei vermehrter Zugabe von Wasser flockiges Aussehen gewann. Doch war nach stundenlangem Stehen in einem Kochsalzkältegemisch wirkliches Erstarren nicht eingetreten. Ich destillierte deshalb den Äthylalkohol mit einem Teil des Wassers ab; dabei schien eine geringe Menge der reduzierten Verbindung mit den weggehenden Dämpfen flüchtig zu sein. Die Hauptmenge des Reduktionsproduktes schwamm als dickliches Öl auf dem Kolbeninhalt, das ich mit Äther aufnahm. Nach Verdunsten des Lösungsmittels blieb ein schwer bewegliches Öl von brauner Farbe und sehr angenehmem Geruch zurück, das in Wasser gar nicht, ziemlich schwer in Alkohol und Pyridin und leicht in Äther löslich war. In Petroleumäther geht die Verbindung nur schwer in Lösung.

Es gelang nicht, dieses Reduktionsprodukt kristallisiert zu bekommen. Nach längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure wurde das Öl analysiert.

Die Ergebnisse bestätigten die Bildung von Phenylamidopropylmethylcarbinol:

$$CH_3—CH.OH—CH_2—CH_2—CH_2—N\begin{matrix}H\\C_6H_5\end{matrix}.$$

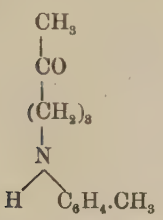
I. 0,2834 g Substanz gaben 0,7651 g CO_2 und 0,2388 g H_2O.
II. 0,2157 g Substanz gaben 0,5825 g CO_2 und 0,1807 g H_2O.
III. 0,2601 g Substanz gaben 19,2 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 724 mm Hg.

	Berechnet für $C_{11}H_{17}NO$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	73,74	73,63	73,65	— %
H	9,49	9,21	9,37	— „
N	7,82	—	—	8,07 „.

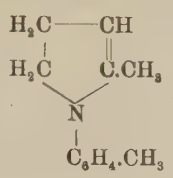
Der entstandene sekundäre Alkohol war ziemlich beständig und ohne Neigung zu einer Abspaltung von Wasser, wie dies bei seiner Muttersubstanz, dem Phenylamidopropylmethylketon, konstatiert werden konnte. Verdünnte Säuren lösen unter geringem Erwärmen die reduzierte Verbindung leicht auf, doch gelang es nicht, kristallisierte Salze zu erhalten. Das salzsaure Salz bildet einen Syrup und Versuche zur Gewinnung des Chlorplatinats, des Quecksilberdoppelsalzes und ebenso der Pikrinsäureverbindung lieferten ölige, zum Teil zersetzliche Produkte. Eine Benzoylverbindung, für deren Zustandekommen die gleichzeitige Gegenwart einer Hydroxylgruppe und eines freien Amidowasserstoffatomes doppelte Möglichkeit bestand, war in analysenreifer Form nicht zu gewinnen. Zur Darstellung der Benzoylverbindung verfuhr ich einmal nach der Methode von Einhorn, indem ich trockenes Phenylamidopropylmethylcarbinol in reichlich wasserfreiem Pyridin löste, dazu allmählich einen Überschuß von Benzoylchlorid brachte und bis zu dessen Zersetzung schüttelte und kühlte; das andere Mal arbeitete ich unter den von Schotten und Baumann gegebenen Bedingungen: beide Versuche lieferten ein hellbraunes Öl, das in Äther und Benzol leicht, in Petroleumäther nur schwer löslich war. Ebenso erfolglos war das Bemühen, die benzoylierte Verbindung in ein kristallinisches Pikrat überzuführen.

p-Methylphenylamidopropylmethylketon I
und
N-p-Methylphenyl-$\Delta_2\alpha$-Methylpyrrolin II.

I.



II.



Um eine dem Phenylamidopropylmethylketon entsprechende Verbindung von höherem Schmelzpunkt zu erhalten, die ferner durch Reduktion in alkalischer Lösung einen leichter charakterisierbaren sekundären Alkohol liefert, als das beschriebene Keton, wurden Versuche mit p-Toluidin angestellt.

Zur Darstellung des p-Methylphenylamidopropylmethylketons wurde in Äther gelöstes Acetopropylbromid in die gleichfalls ätherische Lösung von p-Toluidin, das in etwas geringerer als der theoretisch geforderten Menge angewandt wurde, allmählich eingetragen und beständig mit Wasser gekühlt. Die Vereinigung der beiden Verbindungen hatte erst Trübung, dann das Ausscheiden eines flockigen, braungelben Niederschlags zur Folge. Das Reaktionsgemisch wurde einige Zeit sich selbst überlassen; dann goß ich die ätherische Lösung ab und wusch den gewonnenen Niederschlag, der inzwischen eine dickflüssige, bräunliche Masse geworden war, wiederholt mit Äther. Das leicht zerfließliche bromwasserstoffsaure Salz des Kondensationsproduktes wurde in Wasser gelöst. Aus der klar filtrierten wäßrigen Lösung fällte ich durch Beifügen von Kalilauge das freie Keton als weißen, flockigen Niederschlag. Die Fällung wurde durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt, mit kaltem Wasser gereinigt, auf Ton getrocknet und auf diese Weise das Reaktionsprodukt als grauweißes Pulver erhalten in einer Ausbeute von ungefähr 98% der Theorie.

Die Verbindung ist in kaltem Wasser nicht löslich, wohl aber in heißem Wasser, woraus sie in vierseitigen Nädelchen kristallisiert. Die wäßrige Lösung reagiert auf Lackmus neu-

tral. Groß ist die Löslichkeit in Benzol, warmem Sprit und besonders in Äther, der das Keton in verwachsenen Blättchen zurückläßt. Umkristallisiert wurde das Produkt aus heißem Petroleumäther und so in feinen, seidenglänzenden, zu Warzen vereinten Nadeln von besonderem Geruch erhalten. Der Schmelzpunkt ist nicht scharf zu fassen, bei ca. 68° sintert die Probe, färbt sich fast schwarz und schmilzt bei 73°. Nach etwa fünftägigem Stehen über Schwefelsäure färbten sich die Kristalle bräunlich und dunkelten immer mehr nach.

Zersetzung konnte nicht konstatiert werden. Die Analyse des frisch gewonnenen farblosen Ketons ergab Werte, die auf Formel I stimmten.

I. 0,1692 g Substanz gaben 0,4679 g CO_2 und 0,1363 g H_2O.
II. 0,1827 g Substanz gaben 0,5046 g CO_2 und 0,1471 g H_2O.
III. 0,1718 g Substanz gaben 11,8 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 716 mm Hg.

	Berechnet für $C_{12}H_{17}NO$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	75,39	75,42	75,32	— %
H	8,90	9,02	9,00	— „
N	7,33	—	—	7,42 „.

Die Eigenschaften der Verbindung sind außer dem erhöhten Schmelzpunkt im weiteren durch den Eintritt des Methyls nicht abweichend von den bereits beschriebenen des Phenylamidopropylmethylketons. Wie dieses zeigt sie dasselbe eigentümliche Verhalten bei der Salzbildung. Das salzsaure Salz ist wie das oben geschilderte bromwasserstoffsaure Salz an der Luft äußerst leicht zerfließlich.

Pikrinsäureverbindung.

Die Darstellung des Pikrates in Form zarter, orangegelber Prismen geschieht am besten durch Zusammengießen ätherischer Lösungen von Keton und Pikrinsäure. Die Verbindung ist ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser, in Essigester und Benzol; löst sich in allen diesen Mitteln leicht in der Wärme, ebenso schon in kaltem Sprit; ist dagegen sehr schwer löslich auch in der Wärme in Petroleumäther. Aus heißem Wasser kristallisiert die Verbindung beim Erkalten in feinen Schüppchen. Die Umkristallisation vollzog ich aus heißem Wasser. Das

Pikrat schmilzt bei 132° und entspricht der Formel des N-p-Methylphenyl-$\Delta^2\alpha$-Methylpyrrolinpikrats $C_5H_8N.C_6H_4.CH_3.C_6H_2(NO_2)_3OH$.

Es fand also auch hier bei Einwirkung von Pikrinsäure auf das Keton, wie bei dem weiter oben beschriebenen niederen Homologen, unter Austritt von Wasser Ringschluß statt. Daß das in Freiheit gesetzte Einwirkungsprodukt von p-Toluidin auf Brompropylmethylketon tatsächlich ein Amidoketon ist, beweist die Bildung eines Oxims.

I. 0,2411 g Substanz gaben 31,0 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 727 mm Hg.

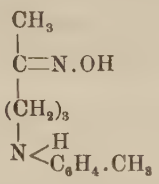
II. 0,1716 g Substanz gaben 22,2 ccm feuchtes Stickgas bei 20° und 728 mm Hg.

	Berechnet	Gefunden:	
	$C_5H_8N.C_6H_4.CH_3.C_6H_2.(NO_2)_3OH$:	I.	II.
N	13,93	14,12	14,16 %.

Oxim. — Das chlorwasserstoffsaure Salz des Oxims stellte ich dar durch Einwirkung von Hydroxylaminchlorhydrat auf das Keton je in alkoholischer Lösung. Mit wachsender Konzentration der Lösung beim Verdunsten des Alkohols erfolgte die Ausscheidung des Salzes in büschelig verwachsenen Nadeln. Das salzsaure Oxim ist ziemlich schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser löslich und erfährt hierbei stark hydrolytische Spaltung. Der Schmelzpunkt der aus absolutem Alkohol umkristallisierten Verbindung liegt bei 154°.

Aus der Hauptmenge des salzsauren Salzes gewann ich die freie Base, indem ich zur wäßrigen Lösung des Chlorhydrats die entsprechende Menge Soda brachte und das dadurch als reichliche Flocken ausgefallene freie Oxim durch Abfiltrieren der Flüssigkeit isolierte in Form crême-weißer, seidenglänzender Blättchen. Diese sind in Petroläther auch in der Wärme schwer löslich; lösen sich dagegen ziemlich leicht in kaltem Sprit, ebenso in Äther, Benzol und Essigester. Kaltes Wasser löst das Oxim sehr schwer. Die Reaktion der in heißem Wasser erzeugten Lösung ist gegenüber Lackmus neutral. Die warme wäßrige Lösung reduziert ammoniakalische Silberlösung und erzeugt erhitzt prächtigen Silberspiegel. Ebenso reduziert sie Fehlings Lösung lebhaft in der Wärme. Aus Alkohol kristallisiert das Oxim in durchsichtigen Nadeln,

aus Benzol in rautenförmigen farnkrautähnlich verwachsenen Nädelchen und in farblos-durchsichtigen, keilförmigen Blättchen aus Essigester. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in warmem Äther gelöst und erschien nach Verdunsten des Lösungsmittels als farblose Täfelchen von rhombischem Querschnitt, die bei 131°—132° scharf schmelzen und die p-Methylphenylamidopropylmethylketoxim darstellen, entsprechend der Formel



I. 0,1734 g Substanz gaben 21,6 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 729 mm Hg.

II. 0,1935 g Substanz gaben 24,0 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 730 mm Hg.

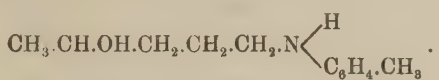
	Berechnet:	Gefunden:	
		I.	II.
N	13,59	13,69	13,67 %

Reduktion des p-Methylphenylamidopropylmethylketons in alkalischer Lösung.

Die Bedingungen, unter denen dieser Versuch ausgeführt wurde, waren wesentlich dieselben, wie ich sie bei der oben erwähnten Reduktion des Kondensationsproduktes von Anilin mit Acetopropylbromid beschrieben habe. Das Keton wurde in absolutem Alkohol gelöst und durch metallisches Natrium die Reduktion bewirkt. Beim Verdünnen des Reaktionsgemenges mit kaltem Wasser schied sich, nach erst eingetretener milchiger Trübung die reduzierte Verbindung in voluminiösen, braungelblichen Flocken aus, die durch Filtration isoliert wurden und nach dem Trocknen auf Ton eine schilfrige Masse bildeten. Die Verbindung ist mittelmäßig löslich in kaltem Wasser und leichter in heißem Sprit, ähnlich ist ihre Löslichkeit in Petroleumäther; ziemlich leicht löst sie sich in Äther. Umkristallisiert wurde das Reduktionsprodukt aus warmem Petroleum-

äther, aus dessen konzentrierter Lösung es beim Erkalten als derbe Blättchen von schwach bräunlicher Farbe und schönem Glanz herauskam. Beim Erhitzen bräunen sich die Kristalle bei etwa 61° und schmelzen zu einer braunen Flüssigkeit bei 64°.

Die Ergebnisse der Analyse stimmen auf die Formel:



I. 0,1935 g Substanz gaben 0,5290 g CO_2 und 0,1713 g H_2O.

II. 0,1767 g Substanz gaben 12,0 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 718 mm Hg.

III. 0,1763 g Substanz gaben 11,7 ccm feuchtes Stickgas bei 19° und 727 mm Hg.

	Berechnet für $C_{12}H_{19}NO$:	Gefunden: I.	II.	III.
C	74,61	74,56	—	— %
H	9,84	9,90	—	— „
N	7,25	—	7,36	7,29 „.

Das so entstandene, schön kristallinische p-Methylphenylamidopropylmethylcarbinol ist ebenso wie der beschriebene sekundäre Alkohol aus Phenylamidopropylmethylketon ganz außer Stande, mit Säuren kristallisierte Salze zu liefern und ebenfalls gelang es auch hier nicht, eine wohlcharakterisierte Benzoylverbindung zu erhalten.

Oxydation des N-Phenyl-α-Methylpyrrolidins.

6 g frisch destilliertes N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin wurden in 12 g mit Wasser verdünnter Schwefelsäure zur Lösung gebracht und zu der citrongelb gefärbten Lösung 8,5 g ($^1/_5$ Überschuß) in 200 ccm Wasser gelöstes Kaliumpermanganat in kleinen Portionen unter jeweilen eintretender geringer Temperaturerhöhung zugegeben. Nach Eintragen der ersten Tropfen Permanganat schlug die hellgelbe Farbe der schwefelsauren Pyrrolidinlösung augenblicklich in ziemlich dunkles Braun um und es trat gleich bei Beginn der Zugabe des Oxydationsmittels ein angenehm süßlich-aromatischer Geruch

auf, der an Furfurol erinnerte. Die zugefügte wäßrige Permanganatlösung wurde jedesmal sofort entfärbt. Zur Unterstützung der Oxydation war das Reaktionsgemenge im Wasserbad auf einer maximalen Temperatur von ca. 70° gehalten worden. In der erst klaren Lösung hatte sich dann ein schlammig aussehender, grauschwarzer Niederschlag ausgeschieden, von dem durch Filtration getrennt wurde.

Die gut mit Wasser gewaschene Ausscheidung war weder in verdünnten Säuren noch Laugen löslich und zeigte keine Reaktion auf Lackmus. In verdünnter Schwefelsäure suspendiert, wurde durch Permanganatlösung, die sich dabei sofort entfärbte, der Niederschlag klar gelöst und gab noch in starker Verdünnung auf Zusatz von Phosphorwolframsäure eine Fällung. Dieses Verhalten gegenüber Permanganat besaß jedoch nur der frisch gewonnene Niederschlag; nachdem er ungefähr 10 Tage — in Wasser aufgeschlämmt — gestanden, hatte er die Löslichkeit bei Einwirkung von Permanganat beträchtlich eingebüßt. Er darf vielleicht als aldehydartiges Zwischenprodukt angesehen werden; doch gelang es nicht, durch eine entsprechende Reaktion den Aldehydcharakter sicher zu bestimmen.

Der Versuch, durch Destillation mit Wasserdampf die Verbindung zu isolieren, die den eigenartigen Geruch der vom beschriebenen Niederschlag filtrierten Lösung bedingte, lieferte als Destillat ca. 40 ccm einer bränlichen Flüssigkeit von auffallendem Furfurolgeruch. Ein experimenteller Beweis der Anwesenheit von Furfurol konnte aber nicht geführt werden, da die typische Reaktion mit Phloroglucin nicht zu erzeugen war und ebenso die Reaktion mit salzsaurem Anilin mißlang.

Die der Wasserdampfdestillation unterworfene Flüssigkeitsmenge, die das gesuchte Oxydationsprodukt enthalten mußte, war eine klare Lösung von cognakbrauner Farbe. In Anlehnung an die Angaben von Willstätter[1]) und E. Fischer[2]), die Phosphorwolframsäure als Fällungsmittel auch der α-Pyrro-

[1]) Ann. Chem. **326**, 106.
[2]) Ber. **34**, 454.

lidincarbonsäure in schwefelsaurer Lösung bezeichnen und nach Erfolg versprechenden Vorversuchen, gestaltete sich die weitere Verarbeitung so, daß zu der bereits schwefelsauren Lösung Phosphorwolframsäure gegeben und dadurch ein üppiger, grauweißer Niederschlag zur Fällung gebracht wurde. Das durch Filtration isolierte Phosphorwolframat wurde zur Entfernung des Mangans usw. oft mit schwefelsäurehaltigem Wasser gewaschen und hierauf durch reinstes Barytwasser zersetzt. Zur völligen Zersetzung wurde einige Zeit lang auf dem Wasserbad erwärmt. Aus dem Filtrat wurde der überschüssige Baryt durch Einleiten von Kohlensäuregas und darauf folgendes Erhitzen gefällt und abfiltriert.

Das inzwischen zu einer reichlichen Flüssigkeitsmenge gewordene Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingeengt und durch Schwefelsäure noch vorhandener Baryt quantitativ gefällt. Beim Eindampfen zur Trockene blieb ein brauner, syrupöser Rückstand, der auf Platin erhitzt, dichte, weiße Dämpfe entwickelte von einem Geruch, der für versengende Hornsubstanz z. B. typisch ist. Ein geringer alkalisch reagierender Rückstand zeigte die Anwesenheit von Alkalien an; es wurde das Abdampfprodukt in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, wieder scharf zur Trockene gedampft und der organische Anteil des Rückstandes in einem Kölbchen mit absolutem Alkohol unter Erhitzen am Rückflußkühler erschöpfend ausgezogen. Nach Verdunsten des Alkohols — im Exsikkator neben Natronkalk — hinterblieb eine dunkelbraune Masse ohne erkennbare Kristallform von nußölähnlichem Geruch. Eine Probe mit Silbernitrat versetzt, bewies Anwesenheit von Salzsäure.

Da nach Willstätter[1]) für die Pyrrolidin-α-carbonsäure, wie für deren am Stickstoff methyliertes Derivat, die Hygrinsäure, das Kupfersalz besonders charakteristisch ist, wurde erwartet, daß auch die entsprechende N-Phenyl-α-Pyrrolidincarbonsäure durch Bildung eines kristallinischen Kupfersalzes ausgezeichnet sei. Es wurde daher das in Wasser gelöste salzsaure Salz — mit frisch gefälltem, sorgfältig von Alkali

[1]) Ann. Chem. **326**, 105.

befreiten Kupferoxyd versetzt — das Gemisch etwa 1 Stunde lang bei aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt und noch heiß vom unveränderten Kupferoxyd filtriert. Das leicht grün gefärbte Filtrat wurde erst auf dem Wasserbad etwas eingeengt und dann im Exsikkator über Schwefelsäure gestellt. Die Ausscheidung einer kristallinischen Kupferverbindung konnte nicht beobachtet werden. Die Voraussetzung, vom N-Phenyl-α-Methylpyrrolidin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung zur N-Phenyl-α-Pyrrolidincarbonsäure zu gelangen, wurde durch diesen Versuch nicht bestätigt.

Dem Vorstand des organisch-chemischen Laboratoriums der Königl. technischen Hochschule zu München, meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. A. Lipp, unter dessen anregender Führung die beschriebenen Versuche unternommen wurden, auch an dieser Stelle aufrichtigsten Dank zu sagen, ist mir Bedürfnis und Pflicht. Ebenso danke ich Herrn Priv.-Dozent Dr. G. Rhode für sein stets freundliches Interesse.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 9. September 1883 zu Baden in der Schweiz als Sohn der katholischen Ehegatten Eduard Markwalder von und zu Baden und Frau Franziska geborene Vogt. Die humanistische Ausbildung erlangte ich durch Privatunterricht und bestand im September 1902 in Bern die Reifeprüfung mit dem Entschluß, Medizin zu studieren. Seit Winter 1902/1903 bin ich an der Universität München immatrikuliert, erst als Studierender der Chemie, dann seit Winter 1905/1906 als Studierender der Medizin. Nach dem im Sommer 1905 plötzlich erfolgten Tode meines unvergeßlichen Lehrers, des Herrn Obermedizinalrates Prof. Dr. A. Hilger, wandte ich mich zur Ausführung dieser Arbeit an Herrn Prof. Dr. A. Lipp, Vorstand des organisch-chemischen Laboratoriums der technischen Hochschule zu München. Zur Erwerbung des Grades eines Doktors der Philosophie legte ich die Abhandlung der h. philosophischen Fakultät der k. bayr. Universität Erlangen vor.

München, im März 1907.

Joseph Markwalder.